

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 décembre 2007

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 5 août 2000 (JO du 30 août 2000)

CLOPIXOL 10 mg, comprimé pelliculé
Flacon de 30 comprimés (CIP : 329 475-2)

CLOPIXOL 25 mg, comprimé pelliculé
Flacon de 30 comprimés (CIP : 329 477-5)

CLOPIXOL 2 POUR CENT, solution buvable en gouttes
Flacon de 20 ml avec compte-gouttes (CIP : 329 479-8)

CLOPIXOL ACTION PROLONGEE 200 mg/1 ml, solution injectable I.M.
Boîte de 1 ampoule de 1 ml (CIP : 329 480-6)

LUNDBECK S.A.S.

Zuclopenthixol

Code ATC : N05AF05
Liste I

Date de l'A.M.M. : 23 avril 1987 pour l'ensemble des présentations

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Zuclopenthixol

1.2. Indications

- CLOPIXOL 10 mg et 25 mg, comprimé pelliculé
- CLOPIXOL 2%, solution buvable en gouttes

« Etats psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

Traitements de courte durée des états d’agitation et d’agressivité au cours des états psychotiques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques). »

- CLOPIXOL ACTION PROLONGEE 200 mg/1 ml, solution injectable I.M.

« Etats psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

Troubles graves du comportement de l’enfant avec agitation et agressivité. »

1.3. Posologie

La posologie doit être strictement adaptée à chaque cas.

- CLOPIXOL 10 mg et 25 mg, comprimé pelliculé
- CLOPIXOL 2%, solution buvable en gouttes

- *Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) :*

La posologie sera progressivement augmentée par paliers de 10 à 20 mg : dans certains cas, elle sera augmentée de 10 à 50 mg. La posologie moyenne se situe entre 50 et 100 mg par jour mais elle pourra atteindre 200 mg par jour en fonction de l'état du patient.

La forme goutte est particulièrement utile chez les sujets âgés.

- *États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) :*

Traitement d'entretien : 20 à 50 mg par jour.

- CLOPIXOL ACTION PROLONGEE 200 mg/1 ml, solution injectable I.M.

Clopixol action prolongée s'administre exclusivement par voie intramusculaire profonde dans le quadrant supérieur externe du muscle fessier (ne jamais utiliser la voie intraveineuse).

<u>En règle générale</u> :

On commence le traitement par l'administration d'une dose de 100 mg (0,5 ml) et, d'après la réponse thérapeutique obtenue, on injecte une deuxième dose de 100 à 200 mg (0,5 ml à 1 ml) ou davantage, après une semaine ou plus tard.

Lors du passage de Clopixol oral à Clopixol action prolongée par voie intramusculaire, on peut s'inspirer, à titre indicatif, du rapport suivant : 5 à 8 fois la dose orale journalière en mg

toutes les 2 semaines (réduire graduellement la dose orale au cours de la semaine qui suit la première injection).

Injections suivantes : adapter la dose et l'intervalle en fonction de l'effet thérapeutique obtenu et des éventuels effets indésirables.

Pour la majorité des patients, la dose varie de 200 à 400 mg (1 à 2 ml) toutes les deux à quatre semaines.

Chez certains patients, des doses plus élevées ou des injections plus rapprochées peuvent être nécessaires.

Lorsque le volume à injecter dépasse 2 ml, il convient de le répartir en deux injections dans chacune des deux fesses à des endroits différents.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la commission du 9 juin 1993 :

CLOPIXOL a pour principe actif le zuclopenthixol, neuroleptique puissant appartenant à la série chimique des thioxanthènes, déjà représentée par le fluanxol.
Les différentes formes orales, comprimés à 10 et 25 mg et solution buvable à 2% ainsi que la forme injectable retard ont déjà fait l'objet d'un avis favorable de la commission de la Transparence le 25 novembre 1987.
La forme injectable retard a été examinée une nouvelle fois le 19 janvier 1989 par la commission de la Transparence qui a estimé souhaitable que les traitements initiés en milieu spécialisé hospitalier puissent être poursuivis en médecine ambulatoire.
La commission rappelle que le dossier clinique a permis d'établir l'efficacité du CLOPIXOL dans les psychoses productives et hallucinatoires à une posologie de 10 à 100 mg.
La forme retard à action prolongée est bien adaptée aux traitements chroniques et favorise l'observance dans le cadre de la prévention des rechutes.
En administration quotidienne, dans les formes aiguës, CLOPIXOL a montré une efficacité et une tolérance globalement comparables à l'halopéridol qui reste le médicament de référence.
En traitement d'entretien, la forme retard est comparable au flupentixol.
La commission tient à signaler que, dans le domaine des pathologies traitées concernant les états psychotiques, le besoin d'alternative thérapeutique à l'halopéridol justifie que la notion de service médical rendu soit étendue au-delà de ce seul comparateur. Elle considère que le service médical rendu par CLOPIXOL est du même ordre que les produits récemment examinés :

- SOLIAN qui est le dernier produit inscrit
- ROXIAM pour lequel la Commission de la Transparence a donné un avis favorable à l'inscription le 10 juin 1992.

En ce qui concerne la forme gouttes buvables, un conditionnement complémentaire en flacon de 10 ml, mieux adapté aux posologies utiles en psycho-gériatrie (de l'ordre de 5 mg/jour) est demandé.
Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications thérapeutiques de l'AMM.

Avis de la Commission du 19 février 1997 :

En l'absence de données issues des panels, les conditions d'utilisation de CLOPIXOL ont été évaluées par le laboratoire à l'aide d'une enquête d'opinion réalisée auprès de 70 cliniques psychiatriques, utilisant ce médicament sous 3 formes.

Les informations recueillies confirmeraient l'utilisation du produit dans les indications de l'AMM surtout dans les psychoses schizophréniques productives paranoïdes et dans les états maniaques.
La posologie du CLOPIXOL per os et celle du CLOPIXOL AP correspondent aux posologies de l'AMM.
Toutefois, dans la mesure où de telles enquêtes ont une méthodologie peu rigoureuse et de plus, compte tenu du fait qu'il s'agit d'une analyse intermédiaire, ces résultats ne peuvent être qu'indicatifs.
Compte tenu de la nature des indications thérapeutiques de CLOPIXOL, de son rapport bénéfice/risque et des autres thérapies disponibles, le service médical rendu par CLOPIXOL justifie le maintien de sa prise en charge.
Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Avis de la commission du 1er mars 2000 :

La Commission est dans l'attente des résultats définitifs de la réévaluation du service médical rendu de ces spécialités.
Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications et posologies de l'AMM.

Avis de la commission du 8 mars 2000 :

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2007)

N05AF05 :

N	:	Système nerveux
05	:	Psycholeptiques
A	:	Antipsychotiques
F	:	dérivés thioxanthènes
05	:	Zuclopenthixol

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique strictement comparables

Il s'agit des antipsychotiques conventionnels disponibles à la fois sous forme d'action immédiate et prolongée :

Principe actif	**Formes d'action immédiate**	**Formes d'action prolongée**
flupenthixol	FLUANXOL	FLUANXOL RETARD
fluphénazine	MODITEN	MODECANOATE
halopéridol	HALDOL	HALDOL DECANOAS
pipotiazine	PIPORTIL	PIPORTIL L4

3.2.2. Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique non strictement comparables

Il s'agit des autres antipsychotiques conventionnels disponibles uniquement en formulation orale d'action immédiate.

chlorpromazine	LARGACTIL
cyamémazine	TERCIAN
lévomépromazine	NOZINAN
loxapine	LOXAPAC

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des antipsychotiques atypiques :

amisulpride	SOLIAN
aripiprazole	ABILIFY
clozapine	LEPONEX
olanzapine	ZYPREXA
rispéridone	RISPERDAL et RIPSERDALCONSTA

L'indication de LEPONEX est restreinte aux patients schizophrènes résistants au traitement et au patients qui ont avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger)

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni un dossier bibliographique comportant :

- une revue Cochrane concernant la forme orale à action immédiate (Kumar A, 2005)[1]
- une revue Cochrane concernant la forme à action prolongée (da Silva Freire Coutinho E, 1999)[2]
- l'étude CUtLASS 1[3]
- l'étude CATIE[4]

Les études CUtLASS et CATIE ne portant pas spécifiquement sur le zuclopenthixol, elles ne seront pas décrites ci-après.

---

[1] Kumar A, Strech D. Zuclopentixol dihydrochloride for schizophrenia. The Cochrane database for systematic reviews 2005, issue 4. Art. N°:CD005474 .DOI : 10.1002/14651858.CD005474.

[2] Da Silva Freire Coutinho E, Fenton M, Quraishi SN. Zuclopenthixol decanoate for schizophrenia and other serious mental illness. The Cochrane database of systematic reviews 1999, issue 3. Art. N° : CD001164.DOI: 10.1002/14651858. CD001164

[3] Peter B Jones, MD PhD et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second vs first generation antipsychotic drugs in schizophrenia. Cost utility of the latest antipsychotic drugs in schizophrenia study (CUtLASS 1). Arch Gen Psychiatry 2006 ; 63 : 1079-87

[4] Jeffrey A ; Lieberman MD et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005 ; 353 : 1209-23

Revue Cochrane concernant la forme orale (2005) :
L'objectif de cette revue était de comparer le zuclopenthixol à d'autres antipsychotiques ou au placebo (ou à aucun traitement) chez des patients ayant un diagnostic de schizophrénie ou de psychoses apparentées à la schizophrénie.
Dix huit études (1968 à 1995) ont été incluses, dont 15 réalisées en double-aveugle et 3 en simple-aveugle. Elles ont porté sur un total de 1578 patients. Seules 5 études ont utilisé des critères diagnostiques standardisés.

Le zuclopenthixol a été administré par voie orale dans une large gamme de doses allant de 5 à 250 mg par jour et a été comparé à d'autres antipsychotiques conventionnels (chlorpromazine 100-830 mg, thiothixène 10-40 mg, cloprothixène 150-1800 mg, perphénazine 8-80 mg, halopéridol 5-20 mg) et atypiques (rispéridone 2-20 mg, sulpiride 600 mg). La chlorpromazine a été le comparateur le plus fréquemment choisi dans ces études (n=514 patients).

Note : les posologies utilisées pour le zuclopenthixol et les comparateurs n'ont pas toujours été conformes à celles retenues par l'AMM de ces produits.

Les critères de jugement d'efficacité étaient :
- l'état clinique global (score CGI[5] utilisé dans 12 études)
- l'état mental (score BPRS[6], CPRS[7] ou PANSS[8] dans 5 études).

La durée de suivi des patients a été courte, de 3 à 12 semaines selon les études.

Résultats :
Seuls sont présentés ci-après les résultats des comparaisons versus les autres antipsychotiques conventionnels et versus les antipsychotiques atypiques.

1. Zuclopenthixol versus autres antipsychotiques conventionnels :

Cette comparaison a porté sur 10 études soit un total de 478 patients.
L'état clinique global du patient (analyse sur 7 études, n=357), « inchangé ou dégradé » a été significativement moins fréquent chez les patients traités par zuclopenthixol que chez ceux traités par d'autres antipsychotiques conventionnels (RR=0,72, $IC_{95\%}$=[0,53 ; 0,98]).
Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le zuclopenthixol (122 mg/j) et la chlorpromazine (435 mg/j) sur l'état mental des patients mesuré sur l'échelle BPRS (1 étude). Les données sur les autres critères évaluant l'état mental n'ont pu être exploitées.

2. Zuclopenthixol versus les antipsychotiques atypiques :

Trois études versus rispéridone ont été sélectionnées pour cette comparaison.
Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le zuclopenthixol et la rispéridone, ni en termes d'état clinique global « inchangé ou aggravé », ni en termes d'état mental.

Conclusion :
Une différence significative sur l'état clinique global (moins de patients avec un état inchangé ou dégradé) a été mise en évidence en faveur du zuclopenthixol oral comparativement à d'autres antipsychotiques conventionnels à action immédiate. Aucune différence n'a été mise en évidence entre zuclopenthixol oral et d'autres antipsychotiques conventionnels à action immédiate sur les échelles standardisées évaluant l'état mental des patients. Il est à noter, cependant, qu'une seule étude a pu être exploitée dans cette analyse.

---
[5] Clinical Global Impression scale
[6] Brief Psychiatric Rating Scale
[7] Comprehensive Psychopathological Rating Scale
[8] Positive and Negative Syndrome Scale

La portée de ces résultats est limitée dans la mesure où :
- les études incluses dans l'analyse étaient très anciennes pour la plupart (la plus récente datant de 1995),
- les protocoles de ces études n'étaient pas toujours bien décrits,
- un faible nombre de patients a été inclus dans les études,
- certaines posologies n'étaient pas conformes à l'AMM,
- les données n'étaient pas toujours exploitables ou disponibles,
- les diagnostics d'inclusion n'étaient pas fondés sur des critères standardisés dans la majorité des études (d'où l'inclusion de patients non schizophréniques selon les standards actuels) ou bien ils étaient fondés sur des critères standardisés mais anciens (DSM III).

Revue Cochrane concernant la forme IM (décanoate) d'action prolongée (2005) :
L'objectif de cette revue était de comparer le zuclopenthixol d'action prolongée au zuclopenthixol d'action immédiate (voie orale) ou à d'autres antipsychotiques d'action prolongée ou immédiate, chez des patients ayant un diagnostic de schizophrénie ou de psychoses apparentées à la schizophrénie. Les critères diagnostiques utilisés étaient variables d'une étude à l'autre (critères de Bleuler, NIMH – Scheinerdian et DSMIII).

Quatre études (1980 à 1993) ont été retenues dans cette analyse soit un total de 332 patients (dont une étude de 36 patients et 2 études de 60 et 64 patients). Ce sont des études randomisées, en double-aveugle ayant comparé le zuclopentixol décanoate (50-800 mg/IM) à d'autres antipsychotiques conventionnels d'action prolongée : halopéridol décanoate (39-200 mg/IM, 1 étude), flupenthixol décanoate (200 mg/IM, 1 étude) et palmitate (25-300 mg/IM,1 étude), perphénazine énanthate (141 mg/IM, 1 étude). Aucune étude comparative au zuclopenthixol d'action immédiate n'a été retenue.

Notes :
- Le zuclopenthixol n'a pas été comparé au PIPORTIL LP (pipotiazine à action retard) ni à la rispéridone d'action prolongée (RISPERDALCONSTA mise sur le marché postérieurement à cette revue).
- Les posologies des comparateurs utilisés ne recouvraient pas toute la gamme des posologies retenues par l'AMM pour ces produits.

Les critères de jugement d'efficacité étaient :
- état clinique global (CGI)
- état mental (rechute, traitements antipsychotiques additionnels, sédatifs et antidépresseurs)
- décès par suicide ou mort naturelle
- arrêts prématurés de l'étude

La durée du suivi des patients allait de 3 mois à 1 an, en fonction des études.

<u>Résultats</u> :
Aucune différence n'a été mise en évidence entre le zuclopenthixol décanoate et ses comparateurs sur l'état clinique global des patients.
Les patients traités par zuclopenthixol décanoate par rapport à ses comparateurs ont eu moins de rechutes (OR=0,54, $CI_{95\%}$=[0,3 ; 0,9], n=296) et ont été moins consommateurs d'antidépresseurs (OR=0,6, $IC_{95\%}$=0,3 ; 0,8], n=296). Aucune différence n'a été mise en évidence entre zuclopenthixol décanoate et ses comparateurs pour la consommation d'autres antipsychotiques et de sédatifs.
Dans les 3 études ayant fourni des données sur les décès, il y a eu 2 décès sous zuclopenthixol décanoate dans 2 études différentes et 1 décès sous comparateur.
Il n'a pas été observé de différence entre le zuclopenthixol décanoate et ses comparateurs sur la proportion de patients (OR=0,59, $CI_{95\%}$=[0,3 ; 1,0], n=332 ayant arrêté l'étude pour manque d'efficacité.

Conclusion :
Les résultats de cette analyse ne permettent pas de conclure formellement à l'avantage du zuclopenthixol décanoate par rapport aux autres antipsychotiques d'action prolongée dans la mesure où les résultats en faveur du zuclopenthixol décanoate ont été inconstants d'un critère de jugement à l'autre.
Par ailleurs, ces résultats doivent être interprétés avec prudence compte tenu notamment :
- du faible nombre d'études incluses dans cette analyse (4 études),
- de l'ancienneté des études (1993 pour la plus récente), du faible nombre de patients inclus,
- de l'hétérogénéité des critères diagnostiques utilisés d'une étude à l'autre,
- des posologies ne recouvrant pas l'étendue des posologies retenues par l'AMM des comparateurs,
- de la multiplicité des critères de jugement sans distinction d'un critère principal,
- d'une durée variable des études parmi lesquelles une seule a eu un suivi d'au moins 1 an.

4.2. Effets indésirables/Sécurité

Les deux revues Cochrane ont fourni une analyse de la tolérance des différents traitements antipsychotiques comparativement à celles du zuclopenthixol oral et du zuclopenthixol IM (décanoate) d'action prolongée.

Le zuclopenthixol oral n'a pas été différent des autres antipsychotiques conventionnels d'action immédiate sur les critères de tolérance incluant les dyskinésies et l'agitation générale. Le zuclopenthixol oral a été associé à une consommation plus importante d'antiparkinsoniens que la rispéridone, mais il n'a pas été différent de celle-ci sur les effets indésirables neurologiques, gastrointestinaux, anticholinergiques, orthostatiques, céphalées, hypersalivation et étourdissements.

Le zuclopenthixol décanoate, a entraîné plus d'effets indésirables non extrapyramidaux que les comparateurs. Il n'a pas entraîné plus d'effets indésirables extrapyramidaux, bien que les patients sous zuclopenthixol décanoate aient consommé moins de traitements anticholinergiques.

4.3. Conclusion

Deux revues Cochrane ont été présentées, l'une ayant comparé le zuclopenthixol oral à d'autres antipsychotiques d'action immédiate (principalement la chlorpromazine), l'autre ayant comparé le zuclopenthixol (décanoate) IM d'action prolongée à d'autres antipsychotiques d'action prolongée chez des patients atteints des schizophrénie ou de psychoses apparentées à la schizophrénie.

La comparaison du zuclopenthixol oral à d'autres antipsychotiques conventionnels d'action immédiate repose sur 7 études. Elle a mis en évidence une différence en faveur du zuclopenthixol par rapport à ses comparateurs pour l'état clinique global des patients (moins de patients avec un état inchangé ou dégradé) mais pas sur leur état mental évalué à l'aide d'échelles standardisées. La comparaison du zuclopenthixol oral à des antipsychotiques atypiques, qui repose sur 3 études, n'a pas montré de différence.
Dans l'analyse des 4 études retenues pour la comparaison du zuclopenthixol décanoate (action prolongée) aux autres antipsychotiques d'action prolongée, les résultats ont été inconstants d'un critère de jugement à l'autre.

La tolérance du zuclopenthixol oral n'a pas été différente des autres antipsychotiques conventionnels. En revanche, la consommation d'antiparkinsoniens a été plus importante avec zuclopenthixol qu'avec rispéridone.

Le zuclopenthixol (décanoate) IM d'action prolongée, a été moins bien toléré que les autres antipsychotiques d'action prolongée en ce qui concerne les effets indésirables non

extrapyramidaux. En revanche il n'a pas entraîné plus d'effets indésirables extrapyramidaux, bien que les patients sous zuclopenthixol (décanoate) IM d'action prolongée aient consommé moins de traitements anticholinergiques.

Compte tenu des faiblesses méthodologiques des études (données limitées pour la plupart des comparaisons, courte durée de suivi) et de résultats inconstants aussi bien en termes d'efficacité que de tolérance, il ne peut être conclu à un avantage du zuclopenthixol oral sur les autres antipsychotiques, conventionnels ou atypiques. Pour les mêmes raisons, il ne peut être conclu à un avantage du zuclopenthixol d'action prolongée sur les autres antipsychotiques conventionnels d'action prolongée,.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS (cumul mobile annuel août 2007), il a été observé 57.000 prescriptions de CLOPIXOL (15,8% pour les comprimés à 10 mg, 1,8% pour les comprimés à 25 mg, 19,3% pour la solution buvable et 64,9% pour la forme injectable à action prolongée).

Les posologies moyennes observées :

- 1,6 comprimé/jour pour CLOPIXOL 10 mg
- 3 comprimés/jour pour CLOPIXOL 25 mg
- 29,7 gouttes /jour pour CLOPIXOL 2% solution buvable
- 1,3 injection/jour pour CLOPIXOL ACTION PROLONGEE

sont conformes au R.C.P.

CLOPIXOL 10 mg, comprimé a été majoritairement prescrit dans les psychoses non organiques (47,9%), les épisodes dépressifs (41,6%) et autres troubles névrotiques (10,6%).

CLOPIXOL 25 mg, comprimé a été prescrit uniquement dans la schizophrénie.

CLOPIXOL 2%, solution buvable a été majoritairement prescrit dans la schizophrénie (29,8%), les psychoses non organiques (17,4%), les épisodes dépressifs (15,7%), les accidents vasculaires cérébraux (13,6%), les troubles spécifiques de la personnalité (11,7%).

CLOPIXOL ACTION PROLONGEE a été majoritairement prescrit dans la schizophrénie (41,4%), les psychoses non organiques (37,3%) et les troubles délirants de la personnalité (8,2%).

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Les psychoses, en particulier schizophréniques, sont des affections graves et chroniques. Elles peuvent engager le pronostic vital, notamment en raison du risque suicidaire et par suite de complications. La schizophrénie et d'autres états psychotiques sont associés significativement à l'abus d'alcool, de toxiques, et de tabac.
Les caractéristiques essentielles de la schizophrénie sont la présence d'un ensemble de signes et symptômes dits positifs (idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique) ou négatifs (émoussement affectif, alogie, perte de volonté) associés à un net dysfonctionnement social ou des activités. Elle expose au risque d'homicide ou de condamnations

L'évolution de la schizophrénie est variable, certains patients présentant des exacerbations et des rémissions, alors que d'autres restent affectés de façon chronique. Certains patients semblent avoir une évolution relativement stable, alors que d'autres présentent une aggravation progressive associée à une incapacité sévère.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des traitements de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par CLOPIXOL 10 et 25 mg, comprimé, CLOPIXOL 2%, solution buvable et CLOPIXOL ACTION PROLONGEE 2 mg/1 mL, solution injectable en IM est important.

6.2. Amélioration du service médical rendu

Dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble de la classe des antipsychotiques, la commission considère que :

- CLOPIXOL 10 et 25 mg, comprimé et CLOPIXOL 2%, solution buvable n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres antipsychotiques à action immédiate, conventionnels et atypiques.
- CLOPIXOL ACTION PROLONGEE 2 mg/1 mL, solution injectable en IM n'apporte pas d'amélioration (ASMR V) par rapport aux autres antipsychotiques à action prolongée.

6.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les neuroleptiques ont fait la preuve de leur efficacité dans le traitement des schizophrénies, en particulier sur la symptomatologie positive.

Deux tiers à trois quarts des patients souffriront des effets indésirables de ces traitements au cours de leur vie (effets psychiques, effets neurologiques en particulier les effets extrapyramidaux, effets végétatifs, effets endocriniens).

Selon les recommandations les plus récentes de la WFSBP[9] (« World Federation of Societies of Biological Psychiatrie »), les antipsychotiques atypiques (dits aussi de « seconde génération ») sont utilisés en première intention en cas de schizophrénie débutante. En tant qu'alternative, les antipsychotiques conventionnels (ou de « première génération »), dont fait partie le zuclopenthixol, peuvent être utilisés à posologie minimale efficace pour minimiser les effets indésirables extrapyramidaux avec un suivi particulier de la tolérance chez ces patients.

Lors d'épisodes récurrents, les antipsychotiques atypiques semblent être préférés, bien que les antipsychotiques conventionnels aient également leur place dans le traitement des phases aiguës. Le choix de l'antipsychotique se fera en tenant compte de différents facteurs, notamment de la préférence du patients en fonction de son expérience des traitements précédents (réponse au traitement et tolérance), de la voie d'administration, des comorbidités et des interactions potentielles avec d'autres traitements.

---

[9] Falkai P. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. World J Biol Psychiatry 2005; 6 (4): 132 – 191 Part 2 : long term treatment of schizophrenia World J Biol Psychiatry 2006,7(1) : 132-191

Un traitement au long cours doit être mis en place afin d'obtenir une stabilisation de l'état des patients, ce qui participe à l'efficacité des traitements psychologiques et prévient les rechutes. Les antipsychotiques atypiques ou conventionnels sont indiqués dans cette situation. La prescription des antipsychotiques conventionnels peut être maintenues chez les patients n'ayant pas d'effets indésirables majeurs.

Ces recommandations sont en accord avec celles du NICE[10] (« National Institute for Clinical Excellence », 2002) et celles issues de la conférence de consensus organisée par la Fédération Française de Psychiatrie[11] (2003). Toutefois, la supériorité des antipsychotiques atypiques en termes d'efficacité et de tolérance non extrapyramidale par rapport aux conventionnels est encore l'objet de débats et, quel que soit l'antipsychotique utilisé, la posologie doit être adaptée pour limiter la survenue d'effets indésirables (neurologiques, cardio-vasculaires, métaboliques, endocriniens).

La monothérapie antipsychotique doit être privilégiée, si possible sous forme orale.
Dans un certain nombre de cas, notamment au début d'un épisode psychotique aigu, la présence d'anxiété et/ou d'agitation accompagnant les idées délirantes peut conduire à associer une benzodiazépine ou un antipsychotique anxio-sédatif à un antipsychotique à visée antidélirante.

Un abord multidimensionnel des patients souffrant de schizophrénie est nécessaire. Les traitements médicamenteux seront associés à des psychothérapies individuelles ou de groupe, à des prises en charge institutionnelles ou familiales et à des interventions sociales.

6.4. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

6.4.1. Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

6.4.2. Taux de remboursement

65 %.

[10] Schizophrenia- Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and second care- NICE 2002
[11] Schizophrénies débutantes : diagnostic et modalités thérapeutiques - Conférence de consensus ANAES, 23-24 janvier 2003